



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
25.02.1998 Patentblatt 1998/09(51) Int. Cl.⁶: C07D 407/12, A61K 31/35

(21) Anmeldenummer: 97113944.9

(22) Anmeldetag: 13.08.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SEBenannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV RO SI

(30) Priorität: 21.08.1996 DE 19633560

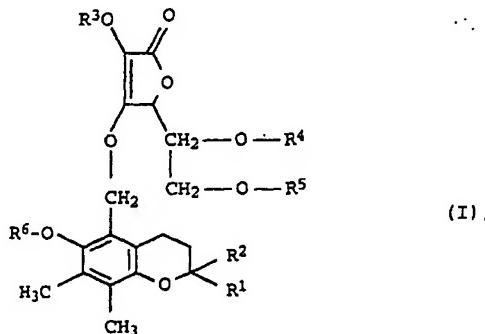
(71) Anmelder:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

- Streicher, Harald, Dr.
67069 Ludwigshafen (DE)
- Habicher, Wolf-Dieter, Dr.
01217 Dresden (DE)
- Rosenau, Thomas, Dr.
99817 Eisenach (DE)

(54) Chromanyl-ascorbinsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung

(57) Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der

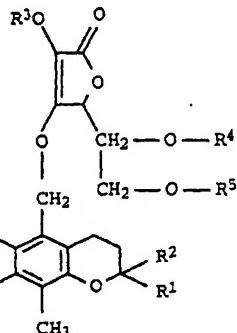
 R^1 für einen organischen Rest mit 1 bis 12 C-Atomen, insbesondere eine Methylgruppe steht, R^2 für einen ggf. durch funktionale Gruppen substituierten organischen Rest mit 6 bis 30 C-Atomen, insbesondere den Phytosterest, steht und R^3 für den $-\text{PO}_3\text{H}_2$ -Rest oder einen Glycosidylrest steht, R^3, R^4 und R^5 für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Acylgruppe mit 1 bis 20 C-Atomen, insbesondere für Wasserstoff stehen und R^6 für Wasserstoff oder einen Acylrest steht,

deren Herstellung durch Umsetzen der entsprechenden 5-Chlormethyl- oder 5-Brommethyl-chromanderivate mit den Alkali- oder Erdalkalisalzen von Ascorbinsäure oder den der Formel I entsprechenden Ascorbinsäurederivaten sowie die Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen als pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe oder Nahrungsmittelergänzungsstoffe, als Bioantioxidantien sowie zur Stabilisierung von organischen Stoffen, insbesondere von Nahrungsmitteln, wie synthetischen oder natürlichen Fetten und Ölen oder pharmazeutischen Präparaten, aber auch von Kunststoffen gegen die schädigende Einwirkung von Sauerstoff, Licht und/oder Wärme.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I

5



10

(I),

15

20

in der

- 25 R^1 für einen organischen Rest mit 1 bis 12 C-Atomen, wie einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 C-Atomen, oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxyl-, Amino-, Monoalkylamino- oder Dialkylaminogruppen substituierte Cycloalkylgruppe, Arylgruppe oder heterocyclische Gruppe mit 4 bis 12 C-Atomen steht,
 - 30 R^2 für einen organischen Rest mit 8 bis 30 C-Atomen, wie einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 8 bis 30 C-Atomen, vorzugsweise 12 bis 24 C-Atomen, einen gegebenenfalls durch eine Carboxylgruppe substituierten Alkyrest mit 1 - 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxyl-, Amino-, Monoalkylamino- oder Dialkylaminogruppen substituierte Cycloalkylgruppe, Arylgruppe oder heterocyclische Gruppe mit 4 bis 20 C-Atomen steht,
 - 35 R^3 für den $-PO_3H_2$ -Rest oder einen Glycosidylrest steht,
 - 40 R^3, R^4 und R^5 jeweils für Wasserstoff oder einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkylalkyl- oder Arylrest der Formel $-CO-R^7$ mit 1 bis 20 C-Atomen stehen,
 - 45 oder R^4 und R^5 zusammen für eine ggf. durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierten Alkylenrest stehen,
 - 50 R^6 für Wasserstoff oder eine Acylgruppe der Formel $-CO-R^7$ steht und
 - 55 R^7 für einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen oder den Phenyl-vinylerest steht.
- Bevorzugte Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I sind solche, in denen
- R^1 für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 C-Atomen steht,
 - R^2 für einen linearen oder Methyl-verzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 24 C-Atomen steht
- und R^3, R^4 und R^5 für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen stehen und

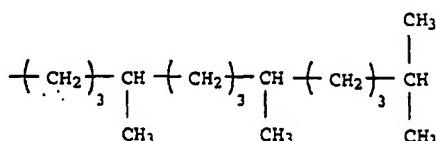
R⁶

für Wasserstoff oder eine Acylgruppe mit 1 bis 20 C-Atomen steht, insbesondere das

Chromanyl-ascorbinsäurederivat der allgemeinen Formel I, in welcher R¹ für eine Methylgruppe steht,
R² für den Phytylestrest

5

10

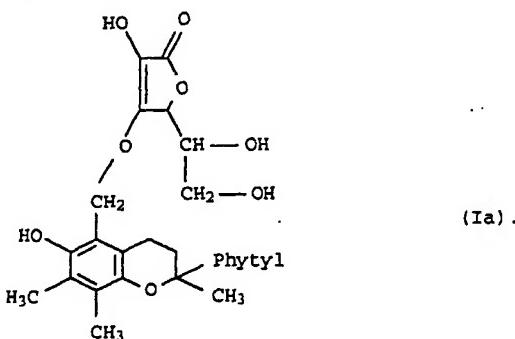


steht und R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils für Wasserstoff stehen, d.h. ein in 5a-Position von Tocopherol mit Ascorbinsäure
15 verknüpftes Produkt der Formel Ia

20

25

30



35 Sowohl das Chromanderivat α -Tocopherol (Vitamin E) als auch Ascorbinsäure (Vitamin C) und Ascorbinsäurede-
rivate spielen aufgrund ihrer oxidationsinhibierenden und radikalfangenden Wirkung in biologischen Systemen eine
wichtige Rolle und werden in vielfältiger Weise für pharmazeutische oder kosmetische Zwecke eingesetzt. Dabei wirkt
Vitamin E vorrangig als Radikalfänger in lipophilen Phasen und Vitamin C und andere Ascorbinsäurederivate aufgrund
ihrer polaren Struktur in wässrigen Phasen als Reduktionsmittel. Beide Verbindungsklassen werden häufig gemeinsam
40 eingesetzt, da sie sich in ihrer Wirkung synergistisch ergänzen. Die stark unterschiedliche Polarität der Chromanderi-
vate, wie Vitamin E, einerseits und der Ascorbinsäurederivate, wie Vitamin C, andererseits verhindern jedoch eine opti-
male Wechselwirkung und die volle Entfaltung des Wirkungspotentials bei der Verwendung von Gemischen beider
Verbindungen. Auch physikalische Erscheinungen wie Diffusionsvorgänge, Teilchengröße und Teilchenverteilung kön-
nen die Wirksamkeit stark beeinträchtigen. So wird bei kommerziellen Vitamin-E-Präparaten z.Z. nur ein kleiner Bruch-
45 teil der verabreichten Dosis ausgenutzt.

Die Verwendung von Vitamin E zur Stabilisierung von Kunststoffen gegenüber den schädigenden Einflüssen von
Sauerstoff, Wärme und Licht ist z.B. aus DE-A 11 36 100 und DE-A 11 14 319 und der EP-A 36 169 bekannt. Auch die
Stabilisierung von Fetten und Ölen in Nahrungsmitteln durch Vitamin E ist beschrieben (vgl. Ullmanns Encyklopädie
der technischen Chemie, Band 23, Seite 649).

50 Die bekannten Chromanderivate lassen jedoch bezüglich der Wirksamkeit, der Löslichkeit in hydrophilen Sys-
temen, der Verteilung bzw. der Dispergierbarkeit in vivo sowie in der Flüchtigkeit noch zu wünschen übrig.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, neue Chromanderivate zur Verfügung zu stellen, die
die obengenannten Nachteile der bekannten Verbindungen nicht oder nur in geringerem Ausmaß aufweisen.

55 Insbesondere war es die Aufgabe der Erfindung, ein neues körperverträgliches Vitamin-E-Derivat zur Verfügung
zu stellen, mit dessen Hilfe es gelingt, die Resorbierbarkeit von Vitamin E im menschlichen und tierischen Organismus
zu verbessern.

Vitamin E wird im menschlichen Organismus im Darmtrakt resorbiert. Bei kommerziellen Vitamin-E-Präparaten
werden derzeit nur etwa 10 % der verabreichten Vitamin-E-dosis resorbiert, der Rest unverändert ausgeschieden. Ein

wesentlicher Grund hierfür ist die starke Koagulation der Präparate im basischen Darmmedium.

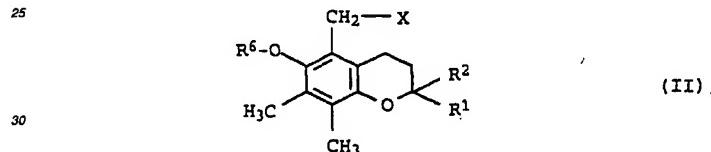
Im menschlichen Organismus besteht zwischen Magen und Darmtrakt ein deutliches pH-Gefälle. Während der pH-Wert im Magen unterhalb von 3 liegt, also im sauren Bereich, herrscht im Darmtrakt ein basisches Medium ($\text{pH} > 9$). Um die Resorbierbarkeit von Vitamin E zu erhöhen, muß der Wirkstoff wenigstens kurzzeitig in feiner Verteilung vorliegen. Da dies auf physikalischem Wege schwer zu verwirklichen ist, war es eine besondere Aufgabe der Erfindung, ein Vitamin-E-Derivat zur Verfügung zu stellen, aus dem Vitamin E im Darmtrakt in feiner Verteilung chemisch freigesetzt wird, wobei alle bei diesem Vorgang beteiligten oder gebildeten Stoffe natürlich biologisch unbedenklich sein müssen.

Überraschenderweise ist es gelungen, Vitamin E in 5a-Position mit Vitamin C zu verknüpfen. Die resultierende Verbindung der Formel Ia ist in saurem Milieu (z.B. im Magen) stabil. In basischem Medium (z.B. im Darmtrakt) dagegen wird ein Ascorbatanion unter Ausbildung eines ortho-Chinonmethids aus der Verbindung der Formel Ia eliminiert. Das Ascorbatanion reduziert dann das intermediaire ortho-Chinonmethid zu Vitamin E, das jetzt in feiner Verteilung vorliegt und daher gut resorbierbar ist. Die Ausbeute an "ausgefälitem" Vitamin E beträgt etwa 80 %, bezogen auf eingesetzte Verbindung der Formel Ia und kann durch Zugabe von weiterem Vitamin C, also von Vitamin C in nicht an Vitamin E gebundener Form, weiter erhöht werden.

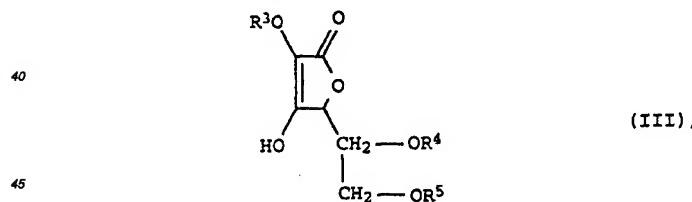
Bei dieser durch Basen induzierten Spaltung der Verbindung der Formel Ia werden neben den als Hauptprodukten gebildeten Verbindungen: feinverteilt Vitamin E und Vitamin C in oxidiertter Form, nur noch para-Tocopherylchinon und nicht oxidiertes Vitamin C freigesetzt. Da para-Tocopherylchinon auch normalerweise als Abbauprodukt von Vitamin E im Körper vorkommt, sind alle aus dem Verknüpfungsprodukt der Formel Ia freigesetzten Stoffe biologisch kompatibel.

Die Herstellung der Verbindung der Formel Ia sowie der übrigen Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I ist relativ unkompliziert.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Chromanyl-ascorbinsäurederivaten der allgemeinen Formel II, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 5-Halogenmethylchroman der allgemeinen Formel II



in der R¹, R² und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben und X für Br oder Cl steht, mit einem Alkalialsalz oder Erdalkalialsalz der Ascorbinsäure selbst oder eines Ascorbinsäurederivates der allgemeinen Formel III



in der R³ bis R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

Mit besonderem Vorteil gelingt das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I, insbesondere der Verbindung der Formel Ia, in dem man die Alkalialsalze oder Erdalkalialsalze der Ascorbinsäurederivate bzw. der Ascorbinsäure selbst in situ, d.h. im Reaktionsgemisch durch die Gegenwart von Basen herstellt und anschließend umsetzt.

Die als Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten 5-Halogenmethyl-chromane der allgemeinen Formel II sind bekannte Verbindungen und können beispielsweise selektiv durch Bromieren bzw. Chlorieren der 5-Methyl-Gruppe von Vitamin E bzw. der Chromanderivate in inertnen organischen Lösungsmitteln, wie Hexan, Heptan, Octan oder Toluol hergestellt werden. Als 5-Halogenmethyl-chromane der allgemeinen Formel II, in der R⁵ für eine Acylgruppe stehen, kommen insbesondere die entsprechenden Acetate, Palmitate, Sorbate, Oleate, Linoleate und Cinnamate in Betracht.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im allgemeinen so vor, daß man Ascorbinsäure bzw. ein Ascorbinsäurederivat und ein Alkali- oder Erdalkalioscorbat bzw. Alkali- oder Erdalkalisalz eines Ascorbinsäurederivates oder Alkali- oder Erdalkalihydroxid in einem universellen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid unter intensiver Durchmischung in der Wärme löst, die Lösung auf Raumtemperatur abkühlt und dann mit der Lösung von 5a-Brom- α -tocopherol oder einem seiner Salze versetzt und das Reaktionsgemisch unter Inertgasschutz und Röhren für 2 bis 6 Stunden, vorzugsweise 2,5 bis 3,5 Stunden auf Temperaturen von 40 bis 60°C erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt auf übliche Weise, beispielsweise durch Extraktion mit n-Hexan und Wasser und anschließende Chromatographie am Al_2O_3 . Natriumascorbat und 5a-Halogen- α -tocopherol bzw. dessen Salz verwendet man in etwa äquimolarem Verhältnis. Es hat sich aber als vorteilhaft erwiesen, dem Reaktionsansatz zusätzlich noch Ascorbinsäure zuzusetzen, um Nebenreaktionen, wie die Bildung von Tocopherylchinonen, zu verhindern. Die zusätzliche Menge an Ascorbinsäure beträgt im allgemeinen 0,5 bis 2 Mol pro Mol 5a-Halogen- α -tocopherol.

Mit besonderem Vorteil gestaltet sich das Verfahren, wenn man das 5-Halogenmethyl-chroman der allgemeinen Formel II gleich in der Lösung einsetzt, in der es hergestellt wurde.

Gegenstand der Erfahrung ist weiterhin die Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I, insbesondere die der Verbindung der Formel Ia, als pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe oder Nahrungsmittelergänzungstoffe, bzw. als Bioantioxidantien.

Gegenstand der Erfahrung ist weiterhin die Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I, insbesondere der Verbindung der Formel Ia, zur Stabilisierung von organischen Stoffen, insbesondere von Nahrungsmitteln, pharmazeutischen oder kosmetischen Präparaten oder Kunststoffen gegen die schädigende Einwirkung von Sauerstoff, Wärme und/oder Licht.

Besonders wirkungsvoll ist die Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I, insbesondere der Verbindung der Formel Ia, wenn man sie im Gemisch mit Ascorbinsäure oder Ascorbinsäurederivaten einsetzt.

Das nachstehende Beispiel soll das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutern.

Beispiel 1

In einer 250 ml Flasche, ausgerüstet mit einem effizienten Magnetrührer, wurde eine Mischung aus 2,18 g (11 mmol) trockenem, fein gepulvertem Natriumascorbat, 2,64 g (15 mmol) gepulverter Ascorbinsäure und 50 ml Dimethylsulfoxid (DMS) für 2 Stunden (h) bei 60°C gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur (RT) abgekühlt. Hierzu wurde innerhalb von 2 h unter Inertgasschutz und Röhren eine Lösung von 5,1 g (10 mmol) 5a-Brom- α -tocopherol in einem Gemisch aus 10 ml Tetrahydrofuran (THF) und 10 ml DMS addiert. Danach wurde die Mischung 3 h bei 50°C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml n-Hexan und 50 ml Wasser versetzt, extrahiert und die gebildeten Phasen getrennt. Die die Hauptmenge an DMS enthaltende wäßrige Phase wurde mit 10 ml n-Hexan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit je 20 ml Wasser DMS-frei gewaschen. Die organische Phase wurde sorgfältig mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend mit 20 g neutralem Al_2O_3 und 50 ml trockenem n-Hexan versetzt. Die Mischung wurde gerührt bis das Lösungsmittel farblos war. Anschließend wurde das gelbe Al_2O_3 mittels einer Glasfilterritte abgetrennt und mit 50 ml Diethylether gewaschen bis das Filtrat farblos war. Anschließend wurde das gewünschte Produkt der Formel Ia mit 100 ml Methanol aus dem gelben Al_2O_3 extrahiert. Man erhielt eine methanolische Lösung von reiner 5a-Tocopheryl-ascorbinsäure (Ia), aus der durch Entfernen des Methanols unter verminderter Druck bei Raumtemperatur 5a-Tocopheryl-ascorbinsäure in reiner Form und einer Ausbeute von 63 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes 5a-Brom- α -tocopherol erhalten wurde. Die Struktur, wie sie von Formel Ia dargestellt wird, wurde durch Elementaranalyse sowie ^{13}C -NMR, 1H NMR, FAB-MS und MALDI-TOF-MS bestätigt.

^1H -NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.13 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.63 (t, 2H, Ar-CH₂-CH₂), 3.6 (d, 2H, -CH-CH(OH)-CH₂OH), 3.7 (m, 1H, -CH-CH(OH)-CH₂OH), 4.63 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.77 (d, 1H, -CH-CH(OH)-CH₂OH). Die starke Resonanz der isoprenoïden Seitenkette unterhalb von 2,0 ppm ist nicht aufgezeigt.

^{13}C -NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): δ 11.8 (C-8b), 12.1 (C-7a), 19.5 (C-4a), 19.6 (C-8a), 20.8 (C-4), 21.0 (C-2), 22.5 (C-13), 22.6 (C-12a), 23.6 (C-2a), 24.5 (C-6), 24.8 (C-10), 27.9 (C-12), 31.6 (C-3), 32.6 (C-8), 32.7 (C-4'), 37.3 (C-7), 37.4 (C-5), 37.5 (C-9), 37.6 (C-3'), 39.4 (C-11), 39.8 (C-1), 61.9 (-CH₂OH), 71.0 (-CH(OH)-CH₂OH), 74.3 (C-2), 77.9 (-CH-CH(OH)-CH₂OH), 115.1 (C^A), 116.1 (C^A), 119.5 (=C-O-CH₂), 123.0 (C^A), 125.5 (C^A), 144.6 (C^A), 147.3 (C^A), 156.8 (=C-OH), 173.8 (CO)

MALDI-TOF-MS m/z: 606 (M+H)⁺

Beispiele für die Anwendung von 5a-Tocopheryl-ascorbinsäure als Wirkstoff in kosmetischen Formulierungen (für die kosmetischen Zusatzstoffe wurden INCI-Namen verwendet).

Beispiel 2**Zusammensetzung für fettfreies Sonnenschutz-Gel**

5	Massengehalt (Gew.-%)	
0,40	Acrylate/C ₁₀ -C ₃₀ Alkylacrylate crosspolymer	
0,25	Hydroxyethyl cellulose	
10 8,00	Methoxycinnamic-octylester	
1,00	4-Methylbenzylidene camphor	
0,50	5a-Tocopheryl-ascorbicacid (Ia)	
0,20	Disodium EDTA	
5,00	Glycerin	
15 0,15	Fragrance	
0,30	Imidazolidinyl urea	
0,25	Sodium methylparaben	
0,15	Sodium propylparaben	
5,00	PEG-25 PABA	
20 0,10	Sodiumhydroxide	
ad 100	water	

Beispiel 3**Zusammensetzung für Feuchtigkeitscreme**

25	Massengehalt (Gew.-%)	
30 6,00	PEG-7-Hydrogenated castor oil	
5,00	Isopropyl palmitate	
6,00	Mineral oil	
5,00	Jojoba oil	
5,00	Mandelic oil	
35 1,00	5a-Tocopheryl-ascorbicacid (Ia)	
0,60	Magnesiumstearate	
2,00	PEG-45 / Dodecyl glycol copolymer	
5,00	Glycerin	
0,25	Methylparaben	
40 0,15	Propylparaben	
5,00	Imidazolidinyl urea	
0,15	Fragrance	
0,20	Disodium EDTA	
ad 100	water	

Beispiel 4**Zusammensetzung für eine Nachtcreme ohne Konservierungsmittel**

50	Massengehalt (Gew.-%)	
5,00	PEG-7-Hydrogenated castor oil	
4,00	Isopropylpalmitate	
55 4,00	Caprylic acid / Caprinate triglyceride	
3,00	5a-Tocopheryl-ascorbicacid (Ia)	
1,50	PEG-45/Dodecyl glycol copolymer	
0,50	Magnesiumstearate	

1,50	Dimethicone
4,00	1,2 Propyleneglycol
4,00	Glycerin
8,00	611 Alcohol
5 0,15	Fragrance
ad 100	water

Beispiel 5

10 Zusammensetzung für eine Antifaltencreme

Massengehalt (Gew.-%)	
15 6,00	PEG-7-Hydrogenated castor oil
5,00	Isopropylpalmitate
10,00	Mineral oil
3,00	Caprylic acid / Caprinate triglyceride
0,60	Magnesiumstearate
20 1,00	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketugulonicacidamide
1,00	Tocopheryl acetate
2,00	PEG-45/Dodecyl glycol copolymer
0,20	Retinol
1,50	5a-Tocopheryl-ascorbicacid (Ia)
25 0,30	Glycerin
0,70	Magnesiumsulfate
0,25	Methylparaben
0,15	Propylparaben
0,20	Sodiumascorbylmonophosphate
30 0,10	α -Tocopherol
0,10	Ascorbyl palmitate
0,15	Fragrance
ad 100	water

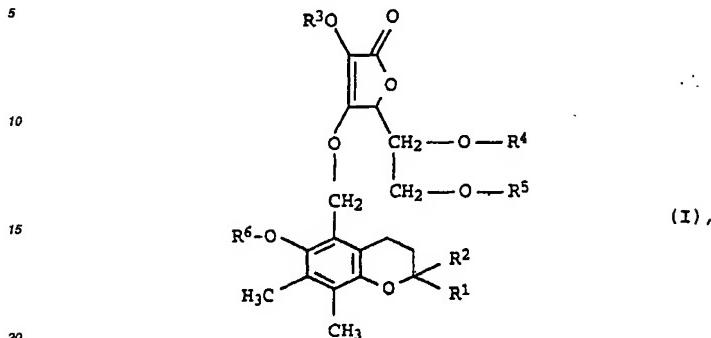
35 Beispiel 6

Zusammensetzung für eine Feuchtigkeits Tagescreme

Massengehalt (Gew.-%)	
40 2,00	Ceteareth/6
2,00	Ceteareth/25
10,00	Mineral oil
45 3,00	Caprylic acid / Caprinate triglyceride
3,00	Isostearie acid
3,00	N-Aminocarbonyl-2,3-O-isopropyl-L-ketugulonicacidamide
1,50	Tocopheryl acetate
2,00	D-Panthenol USP
50 2,50	5a-Tocopheryl-ascorbic acid (Ia)
0,20	Retinol
0,30	Glycerin
0,15	Dibromocyanobutane
0,20	Sodiumascorbylmonophosphate
55 0,10	α -Tocopherol
0,10	Ascorbylpalmitate
0,15	Fragrance
ad 100	water

Patentansprüche

1. Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der

25 R¹ für einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 C-Atomen, oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxyl-, Amino-, Monoalkylamino- oder Dialkylaminogruppen substituierte Cycloalkylgruppe, Arylgruppe oder heterocyclische Gruppe mit 4 bis 12 C-Atomen steht,

30 R² für einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 8 bis 30 C-Atomen, vorzugsweise 12 bis 24 C-Atomen, einen gegebenenfalls durch eine Carboxylgruppe substituierten Alkyrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxyl-, Amino-, Monoalkylamino- oder Dialkylaminogruppen substituierte Cycloalkylgruppe, Arylgruppe oder heterocyclische Gruppe mit 4 bis 20 C-Atomen steht,

35 R³ für den -PO₃H₂-Rest oder einen Glycosidylrest steht,

40 R³, R⁴ und R⁵ jeweils für Wasserstoff oder einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkylalkyl- oder Acylrest der Formel -CO-R⁷ mit 1 bis 20 C-Atomen stehen,

45 oder R⁴ und R⁵ zusammen für eine ggf. durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierte Alkylengruppe stehen.

R⁶ für Wasserstoff oder eine Gruppe -CO-R⁷ steht

50 und R⁷ für Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 - 20 C-Atomen oder den Phenylvinylrest steht.

2. Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

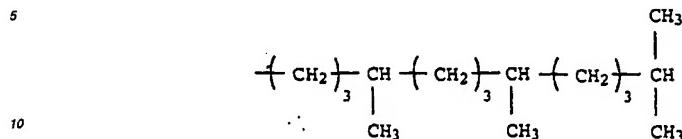
55 R¹ für einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

R² für einen linearen oder Methyl-verzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 24 C-Atomen steht

und R³, R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen stehen

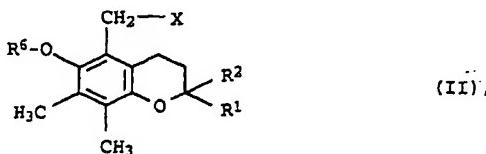
und R⁶ für Wasserstoff oder eine Acylgruppe mit 1 bis 20 C-Atomen steht.

3. Chromanyl-ascorbinsäurederivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für eine Methylgruppe steht,
R² für den Phytylrest

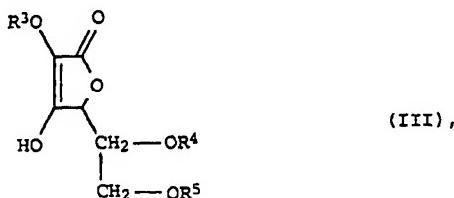


steht und R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils Wasserstoff bedeuten.

- 15
4. Verfahren zur Herstellung von Chromanyl-ascorbinsäurederivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 5-Halogenmethyl-chroman der allgemeinen Formel II



in der R¹, R² und R⁶ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und X für Br oder Cl steht, mit einem Alkalialsalz oder Erdalkalisalz der Ascorbinsäure oder eines Ascorbinsäurederivates der allgemeinen Formel III



in der R³ bis R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

- 45
5. Verfahren zur Herstellung von Chromanyl-ascorbinsäurederivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Alkalialsalze oder Erdalkalisalze der Ascorbinsäure oder Ascorbinsäurederivate in situ (im Reaktionsgemisch) herstellt und anschließend umsetzt.
- 50
6. Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 als pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe oder Nahrungsmittelergänzungssstoffe.
7. Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 als Bioantioxidantien.
- 55
8. Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zum Stabilisieren von organischen Stoffen gegen die schädigende Einwirkung von Sauerstoff, Wärme und/oder Licht.
9. Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zum Stabilisieren von Nahrungsmitteln oder pharmazeutischen oder kosmetischen Präparaten gegen die schädigende Einwirkung

von Sauerstoff, Wärme und/oder Licht.

10. Verwendung der Chromanyl-ascorbinsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie im Gemisch mit Ascorbinsäure oder Ascorbinsäurederivaten eingesetzt werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55